

Rec'd PCT/PTO 29 JUL 2004

PCT/IB 03 / 0 0 0 2 4

URZĄD PATENTOWY RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ 25.03.03

10/501173



ZAŚWIADCZENIE

Instytut Włókien Chemicznych

Łódź, Polska

złożył w Urzędzie Patentowym Rzeczypospolitej Polskiej dnia 09 stycznia 2002 r. podanie o udzielenie patentu na wynalazek pt., „Kompleks chitozanowo-wapniowy i sposób wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego.”

Dołączone do niniejszego zaświadczenia opis wynalazku, zastrzeżenia patentowe są wierną kopią dokumentów złożonych przy podaniu w dniu 09 stycznia 2002 r.

Podanie złożono za numerem P-351602.

Warszawa, dnia 20 lutego 2003 r.

z upoważnienia Prezesa

mgr Jowita Mazur
Specjalista

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

Kompleks chitozanowo-wapniowy i sposób wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego

Przedmiotem wynalazku jest kompleks chitozanowo-wapniowy i sposób jego wytwarzania.

Z publikacji w czasopismach „International Journal of Biological Macromolecules”, tom 9, str. 109, rok 1987, „Carbohydrate Polymers”, tom 8, str. 1-21, rok 1988, tom 11, str. 205-307, rok 1989, „Talanta”, tom 16, str. 1571-1579, rok 1969, „Carbohydrate Polymers”, tom 36, str. 267-276, rok 1998 oraz monografii „Chitin Chemistry”, Mac Millan Press Ltd, W. Brytania, rok 1992, str. 222-225 i „Advances in Chitin Science”, tom IV, Universität Potsdam, Niemcy, rok 2000, str. 202-205 znane jest zjawisko sorpcji jonów metali alkalicznych przez chitozan w postaci stałej lub rozpuszczony w wodnych roztworach kwasów organicznych i nieorganicznych. Ilość związanych jonów wapnia Ca (II) jest zdecydowanie niska w porównaniu do innych jonów metali alkalicznych i wynosi tylko $0,4-0,8 \cdot 10^{-3}$ mola/g chitozanu. Zwiększoną zdolność do wiązania jonów wapnia Ca (II) stwierdzono w przypadku rozpuszczalnych pochodnych chitozanu, takich jak karboksymetylochitozan, karboksybutylochitozan, karboksybenzylochitozan czy też fosfonian N-metylenochitozanu, przy czym wytworzone kompleksy tych pochodnych z jonami Ca (II) są nierozpuszczalne. Nie są znane trwałe kompleksy chitozanu z jonami wapnia Ca (II) rozpuszczalne w wodzie lub tworzące stabilne zawiesiny odporne równocześnie na podwyższoną temperaturę.

Kompleks chitozanowo-wapniowy według wynalazku stanowi połączenie jonów wapnia Ca (II) z żelą soli chitozanu, zawierające nie mniej niż 0,5% wagowego polimeru o średnim ciężarze cząsteczkowym nie niższym niż 10000 daltonów, stopniu polidispersji nie niższym niż 2,0 i stopniu deacetylacji nie niższym niż 65%. Kompleks charakteryzuje

się odczynem pH nie wyższym niż 6,9 i zawartością jonów Ca (II) nie niższą niż 0,1% wagowego, w stosunku do chitozanu.

Według wynalazku jony wapnia Ca (II) z żelem soli chitozanu połączone są korzystnie wiązaniami koordynacyjnymi i/lub wiązaniami II rzędu, jak wiązania wodorowe czy.

Sposób wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego według wynalazku polega na tym, że do żelu soli chitozanu, zawierającego nie mniej niż 0,5% wagowego polimeru o średnim ciężarze cząsteczkowym nie niższym niż 10000 daltonów, stopniu deacetylacji nie niższym niż 65%, stopniu polidispersji nie niższym niż 2,0 i odczynie pH nie wyższym niż 6,9, wprowadza się sole wapniowe, jak chlorek wapnia czy octanu wapnia, w ilości nie mniejszej niż 0,1% wagowego Ca (II), korzystnie 10-50% wagowych, w stosunku do chitozanu. Następnie mieszaninę poddaje się homogenizacji w temperaturze nie niższej niż 10°C, korzystnie 20-40°C, w czasie nie krótszym niż 1 minuta, korzystnie 30-120 minut. Wytworzony kompleks chitozanowo-wapniowy ewentualnie zatęża się i suszy znanymi sposobami.

Proces wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego można prowadzić dwuetapowo. Etap wstępny wytwarzania mieszaniny żelu soli chitozanu i soli wapniowych prowadzi się przy prędkości obrotowej nie wyższej niż 100 obrotów/minutę, a następujący po nim etap wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego prowadzi się przy prędkości obrotowej 100-10000 obrotów/minutę.

Kompleks chitozanowo-wapniowy według wynalazku charakteryzuje się występowaniem połączeń, głównie typu koordynacyjnego, pomiędzy jonami wapnia Ca (II) a ugrupowaniami amidowymi i wodorotlenowymi chitozanu, a także powstawaniem wiązań wodorowych pomiędzy grupami amidowymi, aminowymi i wodorotlenowymi wewnątrzcząsteczkowymi i międzycząsteczkowymi w łańcuchach chitozanu. Wiązania te charakteryzują się wysoką energią przewyższającą znane formy chitozanu. W wyniku ich występowania następuje utrwalenie struktury kompleksu chitozanowo-wapniowego, dzięki czemu posiada on wysoką stabilność i dużą zawartość jonów wapnia.

Zaletą sposobu według wynalazku jest wytwarzanie w prosty sposób kompleksu chitozanowo-wapniowego o unikalnych właściwościach, takich jak wysoka zawartość związanych jonów wapnia Ca (II), stabilność, także w podwyższonej temperaturze oraz aktywność biologiczna.

Zaletą kompleksu chitozanowo-wapniowego jest jego wyższa aktywność biologiczna, zwłaszcza w specjalnych zastosowaniach medycznych, w stosunku do znanych form chitozanu.

Kompleks chitozanowo-wapniowy znajduje zastosowanie przede wszystkim w medycynie i farmacji.

Przedmiot wynalazku ilustrują przedstawione poniżej przykłady wykonania nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do mieszalnika, zaopatrzonego w układ mieszadeł wolno- i szybkoobrotowych, wprowadzono 120 części wagowych żelu soli chitozanu o modyfikowanej strukturze cząsteczkowej, charakteryzującego się zawartością polimeru równą 1,72 % wagowych, $\bar{M}_v = 408\text{kD}$, $Pd = 2,43$, $DD = 85,6\%$ i $pH = 6,48$, oraz stopniowo w czasie 10 minut wprowadzano, przy ciągłym mieszaniu z prędkością 80 obr/min, 2,0 części wagowych chlorku wapnia. Proces mieszania prowadzono w temperaturze 25°C przez 5 minut, przy obrotach mieszadła równych 40 obr/min., po czym wytwarzano kompleks chitozanowo- wapniowy w czasie 10 minut, przy ciągłym mieszaniu z prędkością obrotową mieszadła równą 8000 obr/min. Uzyskany produkt poddano sterylizacji parowej w temperaturze 121°C w czasie 30 minut.

Otrzymano 122 części wagowych kompleksu chitozanowo-wapniowego w postaci stabilnego żelu zawierającego 1,69% wagowych polimeru o $\bar{M}_v = 405\text{ kD}$, $Pd = 2,33$, $DD = 85,6\%$, $pH = 6,33$ oraz 21,3% wagowych wapnia Ca (II) .

Przykład II. Do mieszalnika jak w przykładzie I, wprowadzono 120 części wagowych żelu soli chitozanu, charakteryzującego się zawartością polimeru równą 1,65% wagowych, $\bar{M}_v = 600\text{ kD}$, $Pd = 3,59$, $DD = 82,2\%$ i $pH = 6,45$, oraz stopniowo w czasie 10 minut wprowadzano, przy ciągłym mieszaniu z prędkością 80 obr/min, 0,5 części wagowych chlorku wapnia. Proces mieszania prowadzono w temperaturze 28°C przez 5 minut, przy obrotach mieszadła równych 40 obr/min., po czym wytwarzano kompleks chitozanowo- wapniowy w czasie kolejnych 10 minut, przy ciągłym mieszaniu z prędkością obrotową mieszadła równą 8000 obr/min. Uzyskany produkt poddano sterylizacji parowej w temperaturze 121°C w czasie 30 minut.

Otrzymano 120,5 części wagowych kompleksu chitozanowo-wapniowego w postaci stabilnego żelu zawierającego 1,64% wagowych polimeru o $\bar{M}_v = 582\text{ kD}$, $Pd = 3,50$, $DD = 82,2\%$, $pH = 6,40$ oraz 6,1% wagowych wapnia Ca (II) .

Przykład III. Do mieszalnika jak w przykładzie I, wprowadzono 150 części wagowych żelu soli chitozanu o modyfikowanej strukturze cząsteczkowej, charakteryzującego się zawartością polimeru równą 1,85 % wagowych, $\bar{M}_v = 320\text{kD}$, Pd

= 2,72, DD = 80,2 % i pH = 6,60, oraz stopniowo w czasie 10 minut, wprowadzano przy ciągłym mieszaniu z prędkością 80 obr/min, 2,5 części wagowych chlorku wapnia. Proces mieszania prowadzono w temperaturze 30°C przez 5 minut, przy obrotach mieszadła równych 40 obr/min., po czym wytwarzano kompleks chitozanowo-wapniowy w czasie kolejnych 10 minut, przy ciągłym mieszaniu z prędkością obrotową równą 8000 obr/min. Uzyskany produkt poddano sterylizacji parowej w temperaturze 121 °C w czasie 30 minut.

Otrzymano 152,5 części wagowych kompleksu chitozanowo-wapniowego w postaci stabilnego żelu zawierającego 1,82% wagowych polimeru o $\bar{M}_v = 305$ kD, Pd = 2,78, DD = 80,2%, pH = 6,45 oraz 19,8% wagowych wapnia Ca (II).

Przykład IV. Do mieszalnika jak w przykładzie I, wprowadzono 100 części wagowych modyfikowanego żelu chitozanowego, zawierającego 2,8 % wagowych polimeru o $\bar{M}_v = 150$ kD, Pd = 3,42, DD = 85,6%, i pH = 6,71, po czym, przy ciągłym mieszaniu z prędkością 80 obr/min., wprowadzono 10 części wagowych 10% wodnego roztworu octanu wapniowego. Następnie zawartość mieszalnika homogenizowano przez 10 minut w temperaturze 15°C, po czym wytwarzano kompleks chitozanowo-wapniowy w czasie kolejnych 5 minut, przy ciągłym mieszaniu z prędkością obrotową 8500 obr/min..

Otrzymano 110 części wagowych kompleksu chitozanowo-wapniowego w postaci stabilnego żelu zawierającego 5,80% wagowych wapnia Ca (II) i 2,55% wagowych chitozanu o $\bar{M}_v = 145$ kD, Pd = 3,40, DD = 85,6% i pH = 6,60.

INSTYTUT WŁÓKIEN CHEMICZNYCH
ul. M. Skłodowskiej-Curie 19/27
90-570 Łódź — tel. 37-65-10
Fegon 00C043133

Z-ca DYREKTORA
ds. Naukowo-Badawczych
Prof. dr hab. inż. Henryk Struszczyk

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompleks chitozanowo-wapniowy, znamienny tym, że stanowi połączenie jonów wapnia Ca (II) z żelem soli chitozanu, zawierające nie mniej niż 0,5% wagowego polimeru o średnim ciężarze cząsteczkowym nie niższym niż 10000 daltonów, stopniu polidispersji nie niższym niż 2,0 i stopniu deacetylacji nie niższym niż 65%, charakteryzujące się odczynem pH nie wyższym niż 6,9 i zawartością jonów Ca (II) nie niższą niż 0,1% wagowego, w stosunku do chitozanu.
2. Kompleks chitozanowo-wapniowy, znamienny tym, że jony wapnia Ca (II) z żelem soli chitozanu połączone są wiązaniami koordynacyjnymi i/lub wiązaniami II rzędu, jak wiązania wodorowe.
3. Sposób wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego, znamienny tym, że do żelu soli chitozanu, zawierającego nie mniej niż 0,5% wagowego polimeru o średnim ciężarze cząsteczkowym nie niższym niż 10000 daltonów, stopniu deacetylacji nie niższym niż 65%, stopniu polidispersji nie niższym niż 2,0 i odczynie pH nie wyższym niż 6,9, wprowadza się sole wapniowe, jak chlorek wapnia czy octanu wapnia, w ilości nie mniejszej niż 0,1% wagowego Ca(II), korzystnie 10-50% wagowych, w stosunku do chitozanu, po czym mieszaninę poddaje się mieszanii w temperaturze nie niższej niż 10°C, korzystnie 20-40°C, w czasie nie krótszym niż 1 minuta, korzystnie 5-30 minut, a wytworzony kompleks chitozanowo-wapniowy ewentualnie zatęża się i suszy znanymi sposobami.
4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że prowadzi się go dwuetapowo, przy czym etap wstępny wytwarzania mieszaniny żelu soli chitozanu i soli wapniowych prowadzi się przy prędkości obrotowej nie wyższej niż 100 obrotów/minutę, a następujący po

nim etap wytwarzania kompleksu chitozanowo-wapniowego prowadzi się przy prędkości obrotowej 100-10000 obrotów/minutę.

WŁOKNIEN CHEMICZNYCH
ul. Skłodowskiej-Curie 19/27
570 Łódź — tel. 37-65-10
Fagon 000043133

Z-ca DYREKTORA
Inst. Nauk i Badawczych
Prof. dr hab. inż. Henryk Struszczyk